



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 44 811.6

Anmeldetag: 26. September 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten

IPC: C 12 P, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Stremm

Verfahren zur Herstellung von 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten
5 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten und 3-Heteroaryl-1-amino-propan-3-
olen sowie deren Verwendung.

3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivate und 3-Heteroaryl-1-amino-propan-3-ole
haben insbesondere als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln
technische Bedeutung erlangt. So dienen einige 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propan-
säurederivate und 3-Heteroaryl-1-amino-propan-3-ole beispielsweise als Vorläufer-
substanzen für die Herstellung von Serotonin- oder Noradrenalin-Aufnahme-
inhibitoren. Bei einigen dieser Inhibitoren konnte nachgewiesen werden, dass
bestimmte Enantiomere nicht nur inaktiv oder weniger aktiv sind, sondern sogar
15 unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen können (US-A 5 104 899).

Ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereichertem (1S)-3-
(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol ausgehend von 1-(2-Thiophen-yl)-3-
chlorpropan-1-on wird in Chirality 2000, 12, 26-29 beschrieben. Nach der Reduktion
zum racemischen 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanol wird das Racemat enzymatisch
getrennt und das (S)-Enantiomer weiter mit NaI und Methylamin zu (S)-3-
(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-propan-1-ol umgesetzt. Diese Methode hat den
Nachteil, dass bei enzymatischen Racemattrennungen prinzipiell nur 50 % des
gewünschten Enantiomers erhalten werden können und die Gesamtausbeute daher
25 wirtschaftlich nicht akzeptabel ist.

Es ist bereits bekannt, dass 3-Oxocarbonsäurederivate unter Verwendung von Mikro-
organismen wie z. B. Hefen und Pilze enantioselektiv zu den entsprechenden
enantiomerenangereicherten 3-Hydroxycarbonsäurederivaten reduziert werden
30 können (siehe auch Sybesma et al., Biocatalysis and Biotransformation, 1998, Vol.
16, 95-134; Dahl et al., Tetrahedron: Asymmetry 10, 1999, 551-559, Dehli et al.,

Tetrahedron: Asymmetry 11, 2000, 3693-3700, Hayakawa et al, Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, 67-70, Cabon et al., Tetrahedron: Asymmetry 6, 1995, 2199-2210 und Smallridge et al., Tetrahedron Letters, 1998, Vol. 39, 5121-5124).

5 Weiterhin ist in EP-A 447 938 ist die enantioselektive Synthese von 2-Halogeno-3-hydroxy-3-phenyl-propansäureestern durch Reduktion der 2-Halogeno-3-oxo-3-phenyl-propansäureester unter Verwendung verschiedener Mikroorganismen beschrieben.

10 Aus Chenevert et al., Tetrahedron 1992, Vol.48, 6769-6776 ist darüberhinaus die asymmetrische Synthese beider Enantiomere des Antidepressivums Fluoxetin (N-Methyl-3-(4-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin Hydrochlorid) bekannt. Ein wichtiger Schritt der mehrstufigen Synthese ist die enantioselektive Reduktion des 3-Oxo-3-phenyl-propansäureethylesters mit Hilfe von Mikroorganismen.

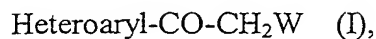
15 Eine analoge Synthese ist in Kumar A. et al., Tetrahedron Letters, 1991, Vol. 32, 1901-1904 zur Herstellung des antidepressiv wirkenden (R)-Tomoxetine beschrieben. Auch hier ist die enantioselektive Reduktion des 3-Oxo-3-phenyl-propansäureethylesters zum 3-Hydroxy-3-phenyl-propansäureethylesters ein wichtiger Schritt.

20 Die enantioselektive Reduktion von Heteroarylketonen ist bislang jedoch nicht beschrieben worden.

25 Es bestand daher weiterhin das Bedürfnis, ein Verfahren bereitzustellen, das die Herstellung von enantiomerenangereicherten 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten ermöglicht.

30 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von stereoisomerenangereicherten 3-Heteroaryl-3-hydroxypropansäurederivaten gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

Verbindungen der Formel (I)



5

in der

Heteroaryl für einen mono- oder bi-cyclischen aromatischen Rest mit insgesamt 5 bis 10 Ringatomen steht, wobei pro Cyclus keines, eines oder zwei und im gesamten aromatischen Rest ein oder zwei Ringatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff vorhanden sein können, und wobei der mono-, oder bicyclische aromatische Rest gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist mit Resten, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, Cyano, COOH, COOM, wobei M für ein Alkalimetallion oder ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions steht, COO-(C₁-C₄-Alkyl), O-(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, NH-(C₁-C₄-Alkyl), Fluor, NO₂, Chlor, Brom, C₁-C₄-Fluoralkyl, CONH₂ oder CONH-(C₁-C₄-Alkyl) und

15

W für C(O)YR¹_n, wobei Y = für Sauerstoff steht und n = 1 ist oder Y für Stickstoff steht und n = 2 ist, oder

20

W für CN steht und

R¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₁₀-Aryl oder C₅-C₁₁-Arylalkyl oder im Falle, dass Y für Stickstoff steht, die beiden Reste R¹ zusammen für C₃-C₅ Alkylen stehen,

25

- in Gegenwart von Mikroorganismen und/oder Zellpräparaten davon und

30

in Gegenwart von Wasser mit einem pH-Bereich von 3 bis 11 bezogen auf 25°C

umgesetzt werden und auf diese Weise enantiomerenangereicherte Verbindungen
5 der Formel (II) erhalten werden,



in der Heteroaryl und W die vorstehend genannte Bedeutung besitzen.

10 Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restdefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

15

Der Begriff enantiomerenangereichert umfasst im Sinne der Erfindung insbesondere enantiomerenreine Verbindungen oder auch beliebige Mischungen von Enantiomeren, in denen ein Enantiomeres in einem größeren Anteil als das andere Enantiomere, bevorzugt in einem relativen Anteil von 60 % bis 100 Mol-%, besonders bevorzugt 80 bis 100 Mol-% und ganz besonders bevorzugt 90 bis 100 Mol-% vorliegt.

20

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung jeweils unabhängig für einen geradkettigen oder cyclischen, unabhängig davon verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest, der
25 durch C₁-C₄-Alkoxy-Reste weiter substituiert sein kann. Gleiches gilt für den nicht aromatischen Teil eines Arylalkyl-Restes.

Beispielsweise steht im Rahmen der Erfindung C₁-C₄-Alkyl für Methyl, Ethyl, 2-Ethoxyethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl und tert.-Butyl, C₁-C₈-Alkyl darüber hinaus
30 beispielsweise für n-Pentyl, Cyclohexyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl oder iso-Octyl.

Fluoralkyl bedeutet jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl-Rest, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Fluoratome substituiert ist.

- 5 Beispielsweise steht C₁-C₄-Fluoralkyl für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl, Nonafluorbutyl und Heptafluorisopropyl.

10 **Aryl** steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise und bevorzugt für carbocyclische aromatische Reste oder heteroaromatische Reste, die keines, ein oder zwei im gesamten heteroaromatische Rest mindestens jedoch ein Heteroatom enthalten, das ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff.

15 Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatischen Reste mit einem oder zwei Substituenten pro Cyclus substituiert sein, die jeweils unabhängig voneinander beispielsweise und bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, Cyano, COOH, COOM, wobei M für ein Alkalimetallion oder ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions steht, COO-(C₁-C₄-Alkyl), O-(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, NH-(C₁-C₄-Alkyl), Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Fluoralkyl, CONH₂ oder CONH-(C₁-C₄-Alkyl). Gleiches gilt für den
20 Arylteil eines Arylalkyl-Restes.

25 In den Formeln (I) und (II) steht Heteroaryl bevorzugt für einen mono-cyclischen aromatischen Rest mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen, in dem ein oder zwei Ringatome ausgewählt sind aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff und wobei der mono-cyclische aromatische Rest keinen, einen oder zwei Reste trägt, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyano, COOH, COONa, COOK, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-tert.-Butyl, COO-Phenyl, Methoxy, Ethoxy, Dimethylamino, Diethylamino, Methylamino, Ethylamino, Fluor, Chlor, NO₂, Trifluormethyl, Pentafluorethyl,
30 Heptafluorisopropyl, CONH₂ und CONH-Methyl.

Heteroaryl steht besonders bevorzugt für 2- oder 3-Thiophenyl, 2- oder 3-Furanyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 3- oder 4-Pyrazolyl, 1-, 2-, oder 4-Thiazolyl, 1-, 2-, oder 4-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-, 3-, oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Pyrazinyl, 2-, 4-, oder 5-Pyrimidyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridazinyl, 2- oder 3-Indolyl, 3-Indazolyl, Indazolyl, 2- oder 3-Benzofuranyl, 2- oder 3-Benzothiophen-yl, 2-, 3- oder 4-Chinolinyl oder Isochinolinyl wobei jeder der genannten Reste keine, einen oder zwei und bevorzugt keine Substituenten trägt, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Pentafluorethyl und Heptafluorisopropyl.

Ganz besonders bevorzugt steht Heteroaryl für 2-Thiophen-yl.

Bevorzugt steht R^1 für CN oder $COOR^1$, wobei R^1 für Wasserstoff oder Methyl oder Ethyl steht.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind Methyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(2-furan-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-furan-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-furan-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-furan-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(2-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-pyridin-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-pyridin-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(4-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(4-pyridin-yl)propanoat, 3-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-thiophen-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(2-furan-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-furan-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(2-pyridin-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-pyridin-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(4-pyridin-yl)propansäurenitril und 3-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propansäure-N-methylamid.

Als Mikroorganismen werden bevorzugt Bakterien, Hefen oder Pilzen eingesetzt, wobei sowohl Wildtypen als auch transformierte Stämme umfasst sind.

Besonders bevorzugte Mikroorganismen sind Hefen und Pilze, ganz besonders bevorzugt solche der Gattungen *Saccharomyces*, *Geotrichum*, *Candida*, *Pichia*, *Hansenula*, *Yarrowia*, *Rhizopus*, *Mortierella*, *Mucor*, *Sporotrichum*, *Rhodotorula*, *Trichoderma*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Pullaria*, *Cunninghamella* und *Curvularia*.

5 Noch weiter bevorzugte Mikroorganismen sind *Saccharomyces cerevisiae* und *Geotrichum candidum*.

Unter Zellpräparaten sind zu verstehen: gereinigte oder ungereinigte lysierte Zellen, die entweder feucht oder getrocknet, zum Beispiel als Lyophilisate eingesetzt werden können.

Bevorzugt ist der Einsatz von Mikroorganismen.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Mikroorganismen vor der Umsetzung der Verbindungen der Formel (I) auf komplexen oder mineralischen Nährmedien unter Anwendung von für die Anzucht der jeweiligen Mikroorganismen an sich üblichen Kulturverfahren wie z.B. Kultivierung im Schüttelkolben, Batch-Fermentationen, Fed-Batch-Fermentationen bzw. kontinuierliche Fermentationen bis zu einer optischen Dichte von 1 bis 800, bevorzugt von 5 bis 300, gemessen bei einer Wellenlänge von 600 nm (OD_{600}), angezogen und gegebenenfalls nach der Anzucht konzentriert.

20 Die Anzucht kann beispielsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60 °C erfolgen, bevorzugt zwischen 20 und 40 °C.

25 Weiterhin kann der pH-Wert bei der Anzucht beispielsweise zwischen pH 3 und pH 9 liegen, bevorzugt zwischen pH 4 und pH 8, besonders bevorzugt zwischen pH 5 und pH 7,5. Dabei sind pH-Werte im gesamten Rahmen der Erfindung jeweils auf 25°C bezogen.

30 Die Anzucht kann unter aeroben und anaeroben Bedingungen erfolgen, bevorzugt wird sie aerob durchgeführt.

Für die Umsetzung wird in einer bevorzugten Ausführungsform die Verbindung der Formel (I) zu den Mikroorganismen gegeben, die entweder im Anzuchtmedium oder gegebenenfalls nach vorheriger Sedimentation in einer isotonischen Lösung resuspendiert vorliegen.

5

Die isotonische Lösung kann dabei eine mineralische Salzlösung oder ebenfalls ein Nährmedium für Mikroorganismen sein.

10

Die Mischung kann beispielsweise und bevorzugt geschüttelt oder gerührt und gegebenenfalls belüftet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem pH-Bereich zwischen pH 3 bis pH 11, bevorzugt zwischen pH 4 bis pH 10 und besonders bevorzugt zwischen pH 6 bis pH 8 durchgeführt werden.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren wird weiterhin üblicherweise bei einer Temperatur von 10 bis 60 °C, vorzugsweise von 18 bis 45 °C durchgeführt.

20

Die Reaktionsdauer kann 10 min bis 96 Stunden betragen, bevorzugt 60 min bis 72 Stunden und besonders bevorzugt 2 bis 48 Stunden.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren kann so durchgeführt werden, dass die Verbindungen der Formel (I) einmalig, mehrmalig oder kontinuierlich zugegeben werden.

30

Die Summe der Konzentrationen der Verbindungen der Formeln (I) und (II) in der Zellsuspension kann zwischen 1 und 900 mM, bevorzugt zwischen 2 und 500 mM liegen, besonders bevorzugt zwischen 3 und 250 mM.

Zur Steigerung der Löslichkeit des Edukts im Reaktionsmedium können in einer bevorzugten Ausführungsform Hilfsstoffe wie polare mit Wasser mischbare

Lösungsmittel wie zum Beispiel Glycerin, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder andere Hilfsstoffe wie z.B. Cyclodextrine zugesetzt werden.

5 Weiterhin kann das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels z. B. in einem Mehrphasensystem wie insbesondere einem Zweiphasensystem durchgeführt werden.

10 Geeignete organische Lösungsmittel dafür sind beispielsweise mit Wasser nicht oder mit maximal 10 Vol.-% mischbare organische Lösungsmittel wie zum Beispiel aliphatische und aromatische gegebenenfalls chlorierte Lösungsmittel wie Petrolether, Hexan, Oktan, Heptan, Toluol, die isomeren Xylole, Chlorbenzol, Dichlormethan sowie Siliconöle. Oftmals kann auch das Edukt in Substanz als organische Phase eingesetzt werden.

15 Die Isolation der Verbindungen der Formel (II) können in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, oder falls in einem Mehrphasensystem gearbeitet wurde, durch Abtrennung der organischen Phase und gegebenenfalls weiterer Extraktion und anschließend Entfernen des organischen Lösungsmittels gewonnen werden.

20 Bevorzugt werden hierzu Lösungsmittel wie Toluol, Ethylacetat, Dichlormethan, Isobutylketon, Cyclohexan und Methylcyclohexan, bevorzugt Ethylacetat eingesetzt. Die Extraktion kann dabei durch kontinuierliche oder diskontinuierliche Zufuhr des Extraktionsmittels erfolgen. Im einfachsten Fall gelingt die Aufreinigung durch
25 Ausschütteln mit den vorangehend erwähnten Extraktionsmitteln.

Falls erwünscht kann eine weitere Aufreinigung durch Destillation oder bei Raumtemperatur festen Verbindungen der Formel (I) durch Umkristallisation erfolgen.

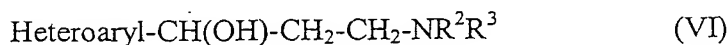
30

Wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Mehrphasensystem durchgeführt, kann das Produkt auch direkt durch fraktionierte Destillation der organischen Phase isoliert werden.

- 5 Auf erfindungsgemäße Weise werden die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) gewonnen, wobei das stereogene Kohlenstoffatom, das die Heteroaryl- und die Hydroxygruppe trägt üblicherweise (S)-Konfiguration aufweist.

10 Besonders eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-furan-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-furan-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-furan-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-furan-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propanoat, (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(2-furan-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-furan-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propansäurenitril und (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-propansäure-N-methylamid.

- 25 Weiterhin eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere als Schritt a) in einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI),



30

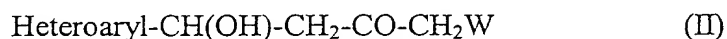
in der

Heteroaryl die gleiche Bedeutung besitzt, die unter der Formel (I) angegeben ist und

5 R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₁₄-Aryl oder C₅-C₁₅-Arylalkyl stehen oder die beiden Reste R² und R³ zusammen für C₃-C₁₂-Alkylen stehen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

- in einem Schritt a)

10 Verbindungen der Formel (I) wie vorstehend beschrieben in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (II) überführt werden



15 wobei jeweils

Heteroaryl und W die unter der Formel (I) genannten besitzen und

- in einem Schritt b)

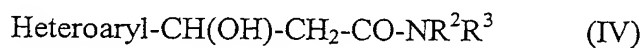
20 i) für den Fall dass W für COOR¹ steht und R¹ für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₁₀-Aryl oder C₅-C₁₁-Arylalkyl steht,

25 die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) mit Aminen der Formel (III)



in der R^2 und R^3 die unter der Formel (VI) genannte Bedeutung besitzen zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden

5



in der Heteroaryl, R^2 und R^3 die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen oder

10

- ii) für den Fall dass W für $\text{CON(R}^1\text{)}_2$ steht und die Reste R^1 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_5\text{-C}_{11}\text{-Arylalkyl}$ oder die beiden Reste R^1 zusammen für $\text{C}_3\text{-C}_5$ Alkylen stehen,

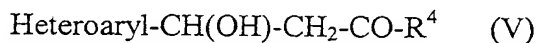
15

die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) gegebenenfalls durch Umsetzung mit Aminen der Formel (III) zu enantiomerenangereicherten Verbindungen Formel (IV) umgesetzt werden und

20

- iii) für den Fall dass W für CN steht, die Verbindungen der Formel (II) durch Aminolyse/Hydrolyse direkt in Verbindung der Formel (IV) überführt werden oder durch Hydrolyse, partielle Hydrolyse oder gemischte Alkoholyse/ Hydrolyse zunächst in Verbindungen der Formel (V) überführt werden

25



in der Heteroaryl die unter der Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt

30

und R^4 für OR^1 oder NH_2 steht, wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und

5 anschließend durch Amidierung analog zu i) oder gegebenenfalls analog zu ii) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (IV) überführt werden

- in einem Schritt c)

10 die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (IV) durch Reduktion in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (VI) mit der oben genannten Bedeutung überführt werden.

15 Bevorzugt stehen in den Formeln (III), (IV) und (VI) R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl.

Besonders bevorzugt steht in den Formeln (III), (IV) und (VI) NR^1R^2 als Ganzes für Methylamino, Ethylamino und Isopropylamino.

20 Ganz besonders bevorzugt steht in den Formeln (III), (IV) und (VI) NR^1R^2 als Ganzes für Methylamino.

25 Die für das erfindungsgemäße Verfahren umfassend die Schritte a), b) und c) einsetzbaren Verbindungen der Formel (I) sind literaturbekannt oder analog zur Literatur herstellbar.

Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel (I) in denen W nicht für CN steht durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VII)

30

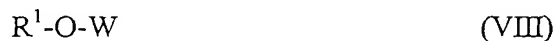
Heteroaryl-CO-CH₃

(VII)

in der Heteroaryl die unter der Formel (I) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt

mit Verbindungen der Formel (VIII),

5



in denen

10

R^1 und W die gleiche Bedeutungen besitzen, die unter der Formel (I), angegeben wurden, wobei W nicht für CN steht in Gegenwart einer Base gewonnen.

15

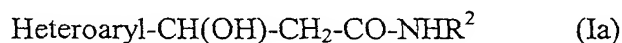
Beispielweise sei die Umsetzung von 2-Acetylthiophen mit Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Diphenylcarbonat oder Dibenzylcarbonat, N-Methyl-methylcarbammat, N-Methyl-ethylcarbammat, N,N-Dimethyl-methylcarbammat oder N,N-Dimethyl-ethylcarbammat genannt.

20

Eine solche Umsetzung wird z.B. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4995 beschrieben und kann beispielweise analog für die Umsetzung von 2-Acetylthiophen mit N-Methyl-methylcarbammat oder N-Methyl-ethylcarbammat zu 3-Oxo-3-(2-thiophenyl)propansäure-N-methylamid angewandt werden.

25

Weiterhin können Verbindungen der Formel (Ia)



30

Auch durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VII) mit Verbindungen der Formel (IX)



in Gegenwart einer Base erhalten werden.

5 Im Schritt b) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) gemäß i), ii) oder iii) in an sich bekannter Weise in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (IV) überführt.

10 Eine Übersicht zur Darstellung von Carbonsäureamiden aus Carbonsäuren, Carbonsäureestern oder anderen Carbonsäureamiden beschreibt Houben Weyl „Methoden der Organischen Chemie“, 4. Auflage, Band E 5, 941-1010.

15 Werden bei Raumtemperatur flüssige oder gasförmige Aminen der Formel (III) eingesetzt, ist die Verwendung von Lösungen der Amine bevorzugt. Beispielsweise können im Fall von Methylamin Lösungen aus Methylamin in Wasser, Methanol oder in Ethanol vorteilhaft für die Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) in denen W für COOR¹ eingesetzt werden. Für die Überführung freier Carbonsäuren der Formel (II) in die Amide der Formel (IV) eignen sich beispielsweise Umsetzungen von Aminen der Formel (III) in Gegenwart von Kupplungsreagenzien wie 2-Halogen-pyridinium oder 2-Halogen-1,3-thiazolium-Salzen oder in Gegenwart von sauren Kationenaustauschern.

20 Gemäß Schritt b) werden dann aus enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (IV) erhalten.

25 Die Verbindungen der Formel (IV) können dann zu den Verbindungen der Formel (VI) reduziert werden. Die Reduktion von Carbonsäureamiden zu den entsprechenden Aminen ist prinzipiell bekannt und in Houben Weyl „Methoden der Organischen Chemie“, 4. Auflage, Band E 16 d, 987-1003 zusammenfassend
30 dargestellt.

Bevorzugt ist die Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit komplexen Bor- oder Aluminiumhydriden wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Red-Al® (Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat oder Natriumborhydrid.

- 5 Besonders bevorzugt ist die Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) mit Lithiumaluminiumhydrid.

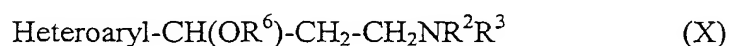
Die Reduktionen werden bevorzugt bei Temperaturen im Bereich Raumtemperatur bis 150°C durchgeführt, besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 110°C. Üblicherweise werden die Reduktionen in Ethern als Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt in cyclischen Ethern wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Reaktionen mit Red-Al® lassen sich jedoch ebenso in Toluol als Lösungsmittel durchführen.

- 10 Auf erfindungsgemäße Weise erhält man die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI).

Als bevorzugte Verbindungen der Formel (VI) seien genannt:

- 20 (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1R)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1S)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1R)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, wobei (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol noch weiter bevorzugt ist.

- 25 Die erfindungsgemäß herstellbaren enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI) eignen sich insbesondere zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (X)



- 30 in der

Heteroaryl, R^2 und R^3 die unter der Formel (I) angegebenen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen und

5 R^6 für Phenyl oder Naphthyl steht, das gar nicht, einfach oder mehrfach durch Substituenten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Cyano, CO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), O-(C_1 - C_{12} -Alkyl), (C_1 - C_{12} -Alkyl) Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_{12} -Fluoralkyl.

10 Bevorzugt steht R^6 für Naphthyl.

Bevorzugte Verbindungen der Formel (X) sind

15 (S)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin und (R)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin und deren Ammoniumsalze.

Vom Umfang der Erfindung ist daher auch ein Verfahren umfasst, das

- als Schritt d)

20 die Umsetzung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (XI) zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (X) in Gegenwart einer Base umfasst.

In Formel (XI)

25

R^6 -Hal (XI)

besitzt

30 R^6 die unter der Formel (X) genannte Bedeutung und

Hal steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Fluor.

Als Verbindungen der Formel (XI) werden bevorzugt 1-Fluornaphthalin und 4-Chlorbenzotrifluorid eingesetzt.

5

Als Base können solche eingesetzt werden, die die Verbindungen der Formel (VI) an der Alkoholfunktion zumindest teilweise deprotonieren können.

Hierzu gehören beispielsweise Erdalkali- oder Alkalimetallhydride, -hydroxide, -amide, -alkoholate oder -carbonate wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumamid, Lithium-diethylamid, Natriummethylat, Natriumethylat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.

10

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen eignen sich insbesondere als Wirkstoffe in Arzneimitteln, wie insbesondere Serotonin- oder Noradrenalin-Aufnahmeinhibitoren, oder als Zwischenprodukte davon.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass ausgehend von einfach verfügbaren Edukten die Synthese von enantiomerenangereicherten 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten und 3-Heteroaryl-1-amino-propan-3-olen und deren Folgeprodukten in hohen Gesamtausbeuten, hohen Enantiomerenüberschüssen und hohen Reinheiten im technischen Maßstab möglich ist.

20

Beispiele

Beispiele 1 und 2:

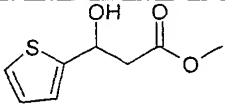
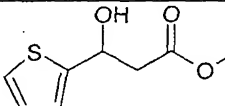
5 **Reduktion von Methyl-3-oxo-(2-thiophen-yl)-propanoat durch verschiedene
Stämme der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*.**

10 Die Hefe-Stämme (*Saccharomyces cerevisiae* NG 247, Uniferm GmbH & Co KG, Monheim; *Saccharomyces cerevisiae* Y278, Deutsche Hefe Werke GmbH & Co oHG, Hamburg) wurden in mit 25 ml YM-Medium (Hefeextrakt, 3,0g/l; Malzextrakt, 3,0 g/l; Pepton 5,0 g/l; Dextrose, 10,0 g/l) befüllten 100-ml-Erlenmeyerkolben über Nacht bei 28°C unter Schütteln (200 rpm) angezogen.

15 Jeder der beiden Hefestämme wurden in drei 1-Liter-Erlenmeyerkolben, die mit 200 ml in YM-Medium gefüllt waren, bei 28 °C unter Schütteln (200 rpm) inkubiert, die zuvor mit 12 ml Vorkultur beimpft worden waren. Das Wachstum wurde über die
20 Messung der optischen Dichte bei 600 nm (OD_{600}) verfolgt. Nach 6-7 h Stunden erreichten die Kulturen eine OD_{600} von 3 und wurden durch Zentrifugation geerntet (15 min, 8000 xg) und über Nacht bei 4°C im Kühlschrank gelagert. Für die Umsetzung wurden 5 ml des Zellpellets mit 250 µl 1 M Kaliumphosphat-Puffer (pH 7) und und 250 µl 1M Methyl-3-oxo-(2-thiophen-yl)-propanoat versetzt und in verschraubbaren 13-ml-Glasröhrchen geschüttelt. In regelmäßigen Abständen wurden 300 µl des Reaktionsansatzes entnommen und mit 300 µl Ethylacetat bzw. Toluol extrahiert. Nach anschließender Phasentrennungs-Zentrifugation (5 min, 5000 xg) wurde die organische Phase mittels chiraler Gaschromatographie analysiert. Die
25 Ergebnisse sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Reduktion von Methyl-3-oxo-(2-thiophen-yl)-propanoat durch verschiedene Hefe-Stämme.

Beispiel	Hefe-Stamm	[c] Edukt	Reaktions- zeit [h]	Produkt	Ausbe- ute	ee (S)
1	NG 247	50 mM	24		75 %	> 97 %
2	Y278	50 mM	24		77 %	> 97 %

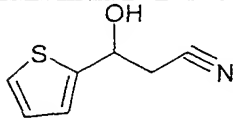
5

Beispiel 3:

Reduktion von 3-(2-Thiophenyl)-3-oxo-propan-1-nitril durch *Saccharomyces cerevisiae* Y278.

10 Die Anzucht der Hefezellen und die Umsetzung wurden wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Beispiel	Hefe-Stamm	Edukt- konz.	Reaktions- zeit [h]	Produkt	Ausbeute Produkt	ee (S)
3	Y278	20 mM	9		22 %	85 %

15

Beispiele 4 und 5: Reduktion von 3-(2-Thiophenyl)-3-oxo-propansäuremethylesters durch *Geotrichum candidum*.

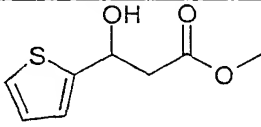
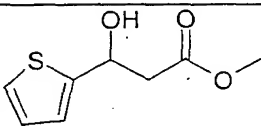
200 ml YM-Medium wurden in einem 1-Liter-Erlenmeyerkolben als 1. Vorkultur mit dem Stamm *Geotrichum candidum* ATCC34614 beimpft und 18 h bei 28°C unter Schütteln inkubiert. Als 2. Vorkultur wurden zwei 1-Liter-Erlenmeyerkolben mit je 200 ml GC-Medium (KH₂PO₄, 11,18 g/l; K₂HPO₄, 3,12 g/l; Glycerin, 30,0 g/l; Yeast Extract, 10,0 g/l; Polypeptone, 5,0 g/l) mit je 10 ml der 1. Vorkultur beimpft und ebenfalls 18 h bei 28°C geschüttelt.

Als Hauptkultur wurde ein 10-Liter-Fermenter mit 4,6 Liter GC-Medium beschickt und mit 400 ml der 2. Vorkultur beimpft. Die Anzucht erfolgte bei 28°C mit einer Belüftungsrate von 10 l/min und einer Rührgeschwindigkeit von 800 Upm. Nach 10 h wurde der Fermenter geerntet. Die Zellen wurden 15 Min. bei 6000 xg durch Zentrifugation sedimentiert, in wurden in 100 mM Kaliumphosphat-Puffer (KP-Puffer) pH 6,4 aufgenommen und im Kühlschrank bei 4°C gelagert.

16 g Feuchtbioasse wurden mit 1,8g Glucose, 9 ml 1M KP-Puffer (pH 7,3) und 71 µl Endkonzentration 20 mM) bzw. 143 µl (Endkonzentration 40 mM) 3-(2-Thiophenyl)-3-oxo-propansäuremethylester versetzt und in einer 25-ml-Schottflasche mit einem Magnetrührer bei 28°C gerührt. In regelmäßigen Abständen wurden 300 µl des Reaktionsansatzes entnommen mit 300 µl Ethylacetat bzw. Toluol extrahiert und die organische Phase mittels Gaschromatographie analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Reduktion des 3-(2-Thiophenyl)-3-oxo-propansäuremethylesters durch den Stamm *Geotrichum candidum* ATCC34614.

Beispiel	Eduktkonz.	Reaktionszeit [h]	Produkt	Ausbeute Produkt	ee (S)
4	20 mM	10		71 %	>98 %
5	40 mM	10		72 %	> 98 %

5

Beispiele 6 bis 12

Reduktion verschiedener β -Ketoester durch *Saccharomyces cerevisiae*.

Eine Vorkultur des Stamms *Saccharomyces cerevisiae* NG247 wurde in 100 ml YM-Medium bei 28°C über Nacht unter Schütteln in einem 1-Liter-Erlenmeyerkolben angezogen. Als Hauptkultur wurden drei 1-Liter-Erlenmeyerkolben, die mit je 200 ml YM-Medium beschickt waren, mit je 10 ml der Vorkultur beimpft und bei 28°C geschüttelt. Nach 6 h hatten die Kulturen eine optische Dichte, die bei 600 nm gemessen wurde (OD_{600}), zwischen 7 und 8 erreicht. Die Zellen wurden durch Zentrifugation (15 min, 6000 xg) geerntet und als 10fache konzentriert Zellsuspension in 100 mM KP-Puffer (pH 7) + 3 % (w/v) Glucose resuspendiert. Von den Testsubstanzen wurden 1M ethanolischen Lösungen erstellt. In den Reaktionsansätzen wurden die Zellsuspension mit je 20 mM Testsubstanz versetzt und bei 30 °C unter Schütteln inkubiert. In regelmäßigen Abständen wurden 300 μ l des Reaktionsansatzes entnommen mit 300 μ l Ethylacetat bzw. Toluol extrahiert und die organische Phase mittels Gaschromatographie analysiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt.

10

15

20

Tabelle 4Enantioselektive Reduktion heterozyklischer β -Ketoester.

Beispiel	Edukt	Edukt-konz.	Reaktionszeit	Produkt	Umsatz	ee
6		20 mM	24 h		92 %	98 %
7		20 mM	24 h		50 %	87 %
8		20 mM	24 h		59 %	93 %
9		20 mM	24 h		92 %	81 %
10		20 mM	24 h		69 %	96 %
11		20 mM	24 h		76 %	96 %
12		20 mM	24 h		99 %	99 %

Beispiel 13

Herstellung von Methyl-3-oxo-(2-thiophenyl)-propanoat

In einen 2L-Kolben wurden 510 ml Dimethylcarbonat und 1500 ml Toluol auf 100°C erhitzt und anschließend innerhalb von 4 Stunden eine Lösung aus 257 g 2-Acetylthiophen in 510 ml Dimethylcarbonat zugetropft. Das in der Reaktion entstandene Methanol wurde dabei als Azeotrop abdestilliert. In einem 4 L Kolben wurden 120 ml konz. Schwefelsäure in 900 g Eis vorgelegt und das abgekühlte Reaktionsgemisch so zugegeben, dass 40°C nicht überschritten wurden. Es wurde nachgerührt und der pH-Wert auf pH 1 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit wässriger Natriumsulfatlösung ausgeschüttelt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Die Vakuumdestillation des Rohprodukts lieferte 278 g Methyl-3-oxo-(2-thiophenyl)-propanoat als transparente, leicht gelbliche Flüssigkeit (98 % rein nach GC, 74 % d. Th.).

Beispiel 14

Herstellung von N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamid

23 g Methyl (3S)-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanoat aus Versuchen gemäß den Beispielen 1 und wurden vorgelegt und mit 130 ml einer 2-molaren methanolischen Methylamin Lösung versetzt. Diese Mischung wird für 4 h bei 60°C gerührt, abgekühlt und anschließend im Vakuum eingeeengt. So erhält man 24 g (Reinheit 87 %; 90 % d.Th.). Das Rohprodukt kann in so in die nächste Stufe eingesetzt werden oder aber aus Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert werden. Dies lieferte 18 g N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamid (75 % d. Th.) in Form weißer Kristalle.

Beispiel 15

Herstellung von (1S)-3-(methylamino)-1-(2-thienyl)-1-propanol

350 ml trockenes Tetrahydrofuran werden mit 10 g Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und auf Rückfluss erhitzt. Gleichzeitig wird damit begonnen, 17 g N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamid aus Beispiel 14 gelöst in 150 g Tetrahydrofuran zuzutropfen. Nachdem alles zugetropft ist, wird über Nacht unter Rückfluss nachgerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden 200 ml Wasser vorsichtig zugetropft. Dann wurden 135 ml einer 10 %igen Natriumhydroxidlösung zugetropft und die Lösung filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Rohlösung wurde mit 370 ml 1 N Natronlauge versetzt und 3 mal mit je 370 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt, so erhielt man 76 g (84 % Reinheit, 70 % d.Th.).

Beispiel 16

Reinigung von (1S)-3-(methylamino)-1-(2-thienyl)-1-propanol

15 g aus Beispiel 15 wurden in 150 ml Wasser in der Siedehitze gelöst und mit 5 g Aktivkohle versetzt und eine weitere Stunde unter Rückfluss nachgerührt. Die Suspension wurde heiß filtriert. Das Filtrat wurde dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt, der Rückstand in der Siedehitze in 50 ml Cyclohexan gelöst und während des Abkühlens mit 600 ml Petrolether kristallisiert. Die Kristalle wurden filtriert mit wenig Petrolether gewaschen und getrocknet. So erhielt man 12 g (1S)-3-(methylamino)-1-(2-thienyl)-1-propanol (98 % Reinheit, 93 % Ausbeute).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von stereoisomerenangereicherten
3-Heteroaryl-3-hydroxypropansäurederivaten, dadurch gekennzeichnet, dass

5

- Verbindungen der Formel (I)



10

in der

15

Heteroaryl für einen mono- oder bi-cyclischen aromatischen Rest mit insgesamt 5 bis 10 Ringatomen steht, wobei pro Cyclus keines, eines oder zwei und im gesamten aromatischen Rest ein oder zwei Ringatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff vorhanden sein können, und wobei der mono-, oder bicyclische aromatische Rest gegebenenfalls einfach, zweifach oder dreifach substituiert ist mit Resten, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C₁-C₈-Alkyl, Cyano, COOH, COOM, wobei M für ein Alkalimetallion oder ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions steht, COO-(C₁-C₄-Alkyl), O-(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, NH-(C₁-C₄-Alkyl), NO₂, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Fluoralkyl, CONH₂ oder CONH-(C₁-C₄-Alkyl) und

20

25

W für C(O)YR¹_n, wobei Y = für Sauerstoff steht und n = 1 ist oder Y für Stickstoff steht und n = 2 ist, oder

W für CN steht und

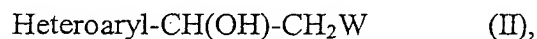
30

R¹ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₄-C₁₀-Aryl oder C₅-C₁₁-Arylalkyl oder im Falle, dass Y für Stickstoff steht, die beiden Reste R¹ zusammen für C₃-C₅ Alkylen stehen,

- in Gegenwart von Mikroorganismen und/oder Zellpräparaten davon und
- 5 • in Gegenwart von Wasser mit einem pH-Bereich von 3 bis 11 bezogen auf 25°C

umgesetzt werden und auf diese Weise enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (II) erhalten werden,

10



in der Heteroaryl und W die vorstehend genannte Bedeutung besitzen.

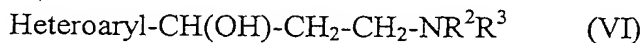
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (I) und (II) Heteroaryl für einen mono-cyclischen aromatischen Rest mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen steht, in dem ein oder zwei Ringatome ausgewählt sind aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff und wobei der mono-cyclische aromatische Rest keinen, einen oder zwei Reste trägt, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
- 20 Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Cyano, COOH, COONa, COOK, COO-Methyl, COO-Ethyl, COO-tert.-Butyl, COO-Phenyl, Methoxy, Ethoxy, Dimethylamino, Diethylamino, Methylamino, Ethylamino, Fluor, Chlor, NO₂, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl, CONH₂ und
- 25 CONH-Methyl.

3. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (I) und (II) Heteroaryl für 2-Thiophen-yl steht.

30

4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Methyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(2-furan-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-furan-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-furan-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-furan-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(2-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-pyridin-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(3-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(3-pyridin-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(4-pyridin-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(4-pyridin-yl)propanoat, 3-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-thiophen-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(2-furan-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-furan-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(2-pyridin-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(3-pyridin-yl)propansäurenitril, 3-Oxo-3-(4-pyridin-yl)propansäurenitril oder 3-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propansäure-N-methylamid eingesetzt wird.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Mikroorganismen Bakterien, Hefen oder Pilze eingesetzt werden.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Mikroorganismen Hefen und Pilze der Gattungen *Saccharomyces*, *Geotrichum*, *Candida*, *Pichia*, *Hansenula*, *Yarrowia*, *Rhizopus*, *Mortierella*, *Mucor*, *Sporotrichum*, *Rhodotorula*, *Trichoderma*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Pullaria*, *Cunninghamella* und *Curvularia* eingesetzt werden.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Summe der Konzentrationen der Verbindungen der Formeln (I) und (II) in der Zellsuspension zwischen 1 und 900 mM beträgt.

8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchgeführt wird.
- 5 9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-furan-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-furan-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-furan-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-furan-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propanoat, (S)-Methyl-3-hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propanoat, (S)-Ethyl-3-hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propanoat, (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-thiophen-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(2-furan-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-furan-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(2-pyridin-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(3-pyridin-yl)propansäurenitril, (S)-3-Hydroxy-3-(4-pyridin-yl)propansäurenitril oder (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-propansäure-N-methylamid hergestellt wird.
- 10 10. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI),



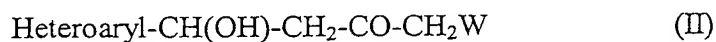
in der

30 Heteroaryl die gleiche Bedeutung besitzt, die unter der Formel (I) angegeben ist und

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_4 - C_{14} -Aryl oder C_5 - C_{15} -Arylalkyl stehen oder die beiden Reste R^2 und R^3 zusammen für C_3 - C_{12} -Alkylen stehen, dadurch gekennzeichnet dass

- in einem Schritt a)

Verbindungen der Formel (I) gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (II) überführt werden



wobei jeweils

Heteroaryl und W die unter der Formel (I) genannten besitzen und

- in einem Schritt b)

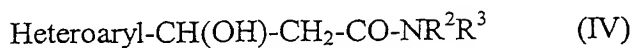
i) für den Fall dass W für COOR^1 steht und R^1 für Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_4 - C_{10} -Aryl oder C_5 - C_{11} -Arylalkyl steht,

die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) mit Aminen der Formel (III)



in der R^2 und R^3 die unter der Formel (VI) genannte Bedeutung besitzen

zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden



5

in der Heteroaryl, R^2 und R^3 die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen oder

- ii) für den Fall dass W für $\text{CON(R}^1)_2$ steht und die Reste R^1 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ oder $\text{C}_5\text{-C}_{11}\text{-Arylalkyl}$ oder die beiden Reste R^1 zusammen für $\text{C}_3\text{-C}_5$ Alkylen stehen,

10

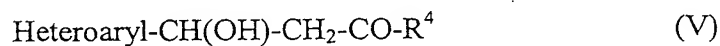
15

die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (II) gegebenenfalls durch Umsetzung mit Aminen der Formel (III) zu enantiomerenangereicherten Verbindungen Formel (IV) umgesetzt werden und

- iii) für den Fall dass W für CN steht, die Verbindungen der Formel (II) durch Aminolyse/Hydrolyse direkt in Verbindungen der Formel (IV) überführt werden oder durch Hydrolyse, partielle Hydrolyse oder gemischte Alkoholyse/Hydrolyse zunächst in Verbindungen der Formel (V) überführt werden

20

25



in der Heteroaryl die unter der Formel (I) angegebene Bedeutung besitzt

30

und R^4 für OR^1 oder NH_2 steht, wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und

anschließend durch Amidierung analog zu i) oder gegebenenfalls analog zu ii) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (IV) überführt werden

5

- in einem Schritt c)

die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (IV) durch Reduktion in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (VI) mit der oben genannten Bedeutung überführt werden.

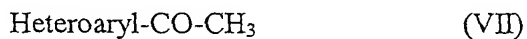
10

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (III), (IV) und (VI) R^2 und R^3 jeweils unabhängig für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen.

15

12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 10 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I) in denen W nicht für CN steht durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (VII)

20



in der Heteroaryl die unter der Formel (I) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt

25

mit Verbindungen der Formel (VIII)



in denen

30

R^1 und W die gleiche Bedeutungen besitzen, die unter der Formel (I), angegeben wurden, wobei W nicht für CN steht, in Gegenwart einer Base gewonnen werden.

5 13. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion von Verbindungen der Formel (VI) mit komplexen Bor- oder Aluminiumhydriden erfolgt.

10 14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1R)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1S)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol oder (1R)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol hergestellt wird.

15 15. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass

- in einem Schritt d)

20 die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (VI) in Gegenwart von Base mit Verbindungen der Formel (XI)



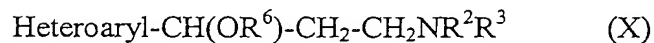
25 in der

R^6 für Phenyl oder Naphthyl steht, das gar nicht, einfach oder mehrfach durch Substituenten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Cyano, CO-(C₁-C₁₂-Alkyl), O-(C₁-C₁₂-Alkyl), (C₁-C₁₂-Alkyl) Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₁₂-Fluoralkyl und

30

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht

zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (X) umgesetzt
werden,



in den Heteroaryl, R^2 und R^3 die unter der Formel (I) und R^6 die unter der
Formel (XI) angegebene Bedeutung besitzt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass (S)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin und (R)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin oder deren Ammoniumsalze hergestellt werden.

17. Verwendung von Verbindungen, die gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 oder gemäß mindestens einem der Ansprüche 10 bis 14 oder gemäß mindestens einem der Ansprüche 15 und 16 hergestellt wurden, als Wirkstoffe in Arzneimitteln, wie insbesondere Serotonin- oder Noradrenalin-Aufnahmeinhibitoren oder als Zwischenprodukte davon.

Verfahren zur Herstellung von 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten 3-Heteroaryl-3-hydroxy-propansäurederivaten und 3-Heteroaryl-1-amino-propan-3-olen sowie deren Verwendung.